

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER GEWEBSSCHÄDIGUNGEN IM HALSBEREICH
BEI DER KOMBINATION DER NECK DISSECTION
MIT STRAHLENTHERAPIE**

von

Wasilios Kostopoulos

aus

Athen

1969 # 257

Aus der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt)

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER GEWEBSSCHÄDIGUNGEN IM HALSBEREICH
BEI DER KOMBINATION DER NECK DISSECTION
MIT STRAHLENTHERAPIE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Wasilios Kostopoulos

aus

Athen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. P. Weiß

Koreferent: Prof. Dr. Dr. G. Steinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1969

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. P. Weiss möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für seine Unterstützung und stete Hilfe herzlichst danken.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. Keller, seinerzeit Leiter der Strahlenabteilung der Medizinischen Universitäts-Klinik Erlangen-Nürnberg, für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der tierexperimentellen Bestrahlungen.

Für die Mithilfe bei der Herstellung der histologischen Präparate und Fotografien danke ich weiterhin Frau R. v. Moller und Fräulein Stys.

- A. Einleitung
- B. Schrifttumsübersicht
 - I. Allgemeines
 - II. Heilungsstörungen nach Halslymphknoten-Ausräumung mit Röntgen-Bestrahlung
 - III. Röntgen - Bestrahlung und Wundheilung
 - IV. Histologische Befunde
 - 1) Bindegewebe
 - 2) Gefäße
- C. Eigene experimentelle Untersuchungen
 - I. Fragestellung
 - II. Methodik
 - a) Versuchstiere
 - b) Narkose
 - c) Operationsvorbereitung
 - d) Bestrahlung
 - e) Versuchsanordnung
 - III. Ergebnisse
 - a) Makroskopische Befunde
 - b) Mikroskopische Befunde
- D. Diskussion
 - a) Besprechung der Ergebnisse
 - b) Rückschlüsse von den Ergebnissen auf die Therapie
 - 1) operative Gesichtspunkte
 - 2) radiologische Gesichtspunkte
- E. Zusammenfassung
- F. Schrifttum

A. EINLEITUNG

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß bei ausgedehnten malignen Tumoren des Kiefer-Hals-Bereiches mit Lymphknotenmetastasen der Behandlungsverlauf nach Kombination der en-bloc-Resektion von Tumor und Lymphabflußgebiet mit einer Strahlentherapie günstig ist. Jedoch besteht bei diesen chirurgisch-radio-logischen Vorgehen die Gefahr von Wundheilungsstörungen und Gewebsschäden.

Hierüber finden sich im Schrifttum zahlreiche Veröffentlichungen. Dabei wird sowohl die Frage des hemmenden Einflusses ionisierender Strahlen als auch die fördernde Wirkung geringer Strahlendosen auf die geweblichen Vorgänge bei der Wundheilung diskutiert.

Mit der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob durch Bestrahlung mit Dosen zwischen 1000 und 5000 R nach verschiedenen operativen Eingriffen im Bereich des Halses und des Kieferwinkels eine Wundheilstörung des bestrahlten Gewebes auftritt. Außerdem soll klinisch und histologisch geprüft werden, welcher Art eventuell auftretende Gewebsschäden sind.

B. SCHRIFTTUMS - ÜBERSICHT

I. Allgemeines:

Von POHILT (1962), stammt das wörtliche Zitat "Unser Ziel muß sein, dem Krankheitsherd eine möglichst hohe Dosis zu applizieren, dagegen dem umgebenden gesunden Gewebe eine möglichst kleine Dosis". Der gleiche Autor beschäftigte sich mit der Anwendung verschiedener Strahlenarten in der Krankenbehandlung und zwar:

a) Mit weichen Röntgen-Strahlen (~60 kV), wobei ein rascher Dosisabfall in die Tiefe erfolgte. Das Verfahren ist daher nur für oberflächliche Herde geeignet.

b) Mit harten Röntgen-Strahlen (~200 kV). Es erfolgte ein langsamerer Dosisabfall. Für die tieferen Tumore kam es zu geringerer Hautbelastung als bei gleicher Tumordosis mit weichen Strahlen, aber er beobachtete dabei eine stärkere Belastung des gesunden Gewebes hinter dem Tumor.

Klinische Untersuchungen mit Hochvolt-Therapie hat LEUCUTIA (1959) angegeben. Er untersuchte die Tiefenwirkung des Dosismaximums und kam zu dem Ergebnis, daß die Strahlen dabei bis zu 0,5 cm unter der Oberfläche wirksam sind. Die Haut konnte ohne sichtbares Erythem beträchtlich mehr als mit konventionellen Röntgen-Strahlen belastet werden. Weiterhin stellte der Autor fest, daß einige Wochen nach der Bestrahlung ein subcutanes Ödem als Spätreaktion auftrat. Nach 3 Monaten folgte dann die Induration, die nach ca. 9 Monaten in den stationären Spätzustand, die Fibrose, überging.

TUXANO (1959) untersuchte die Hautreaktionen nach Behandlung mit schnellen Elektronen. Vergleichende Experimente zeigten, daß unter gleichen Bedingungen die Hautreaktionen in der Reihenfolge, Neutronen, Röntgen-Strahlen (weniger als 200 kV), Röntgen-Strahlen (200 - 250 kV), Co^{60} - Gammastrahlen, Röntgen-Strahlen und Elektronen höherer Energie, abnehmen.

Ähnliche Untersuchungen wurden von BARTH (1953) durchgeführt, der am Kaninchen-Ohr und Gluteal-Felder paarweise bestrahlte (200 und 500 R) und die Reaktionen miteinander verglich. Stärke und Verlauf dieser Reaktionen waren praktisch ohne Unterschiede.

Mit der Telekobalt-Therapie hat sich SARASIN (1960) beschäftigt. Er fand, daß die Komplikationen bei der Therapie mit ultraharten Strahlen an sich die gleichen sind wie bei der konventionellen Therapie. Bei guter Hautverträglichkeit der Kobaltstrahlen, die bei maximaler Dosis bis in eine Tiefe von 4 - 5 mm unter die Hautoberfläche eindringen, muß aber die Wirkung auf das tiefergelegene Bindegewebe beachtet werden. Zu große Bestrahlungsfelder sind deshalb möglichst zu vermeiden, da es besonders bei ausgedehnten Tumoren infolge Schädigung des Gefäß-Bindegewebsapparates leicht zu Nekrosen kommen kann.

Auch GAUWERKY (1962) beschäftigte sich mit der strahlentherapeutischen Technik im Bereich des Gesichts, der Mundhöhle und des Halses. Insbesondere untersuchte er die Röntgen-Nachbestrahlung, schnelle Elektronen (unter kompletter Schonung der hinter dem Tumor liegenden Gewebe), Kleinvolum-Therapie, Tiefentherapie, Kobalt-Kanone (mit Co-60), radioaktive Stoffe im Kontakt und Infiltrationstherapie mit radioaktiven kolloidalen Lösungen (z. B. Radio-Gold).

MAC COMB (1962) beobachtete Röntgen-Ulzerationen im Bereich der primären Bestrahlung unmittelbar nach einer radikalen Neck dissection zur Behandlung von Lymphknotenmetastasen, speziell, wenn die Operation drei Wochen nach der Bestrahlung durchgeführt wurde.

II. Heilungsstörungen nach Halslymphknotenausräumung und Rö - Bestrahlung

PETERSEN (1920), HOFFMANN (1924), TANNENBERG (1933) und COLEMAN (1963), haben Röntgen-Spätbeschädigungen der Haut und Nekrosen aus dem Hals-Kieferbereich beschrieben. Zwei bis drei Monate nach der Operation mit anschließender Röntgentiefenbestrahlung wurden Strahlen-Nekrosen der Weichgewebe gefunden. Bei 35 % der Patienten von COLEMAN (1963) mit enorale Neoplasmen hat die Strahlentherapie zu Weichgewebnekrosen geführt.

GREGI (1959) weist auf die Wichtigkeit der En-bloc-Resektion der Halslymphknoten, kombiniert mit therapeutischer Bestrahlung hin. In einigen Fällen führte er in erster Linie eine präoperative Halslymphknoten-Bestrahlung durch.

Von FLETCHER (1959) wurden 25 Neck dissection durchgeführt und zusätzlich mit Supervolt-Therapie behandelt. Dabei kam er zu folgenden Ergebnissen:

Kein beweisbares Rezidiv	20	} von 25 Neck diss. 9 Heilungsstörungen
<u>mäßig verzögerte Heilung</u>	8	
<u>stark verzögerte Heilung</u>	1	
<u>Karotisblutung</u>	1	
PE negativ	5	

Bei konventioneller Rö-Therapie (ohne Operation) im Kiefer-Halsbereich mit einer Tumor-Dosis von 5.500 R in 6 Wochen, bemerkte er in 22 Fällen Nekrosen. Einige Nekrosen heilten spontan ab.

FLETCHER und Mitarbeiter (1959) fanden bei 25 radikalen Halslymphknotenausräumungen, kombiniert mit Hochvolttherapie, 9 Heilungsstörungen, davon eine schwerwiegende.

Auch SPIESSL (1961) sowie MAC COMB (1962) teilen diesbezügliche Fälle mit.

III. Röntgen-Bestrahlung und Wundheilung

Experimentelle Untersuchungen von SCHMID (1959) über die Einwirkung von Röntgen-Strahlen auf die Wundheilung haben gezeigt, daß es bei Vor- und Nachbestrahlung an Ratten mit vergleichbaren Wunden zur Rötung, Hyperpigmentierung, Schuppung, Hautatrophie und Haarausfall, Kruste und Ulkus kommen kann. Die ersten Epitheldefekte zeigten sich am 8. Tag nach der Bestrahlung. Ähnliche Befunde wurden von HABERLAND (1923), FUKASE (1929), POHLE (1933), NATHANSON (1934), NICKSON (1953) sowie OBERHEUSER (1960) veröffentlicht.

Versuche an Kaninchen mit Hautwunden, die zum Teil mit Thiersch-Läppchen epithelisiert wurden, führte HABERLAND (1923) durch. Die Röntgen-Bestrahlung erfolgte präoperativ, unmittelbar nach dem Eingriff und einige Tage danach. Er beobachtete, daß die Proliferationsfähigkeit des Epithels in dem bestrahlten Gebiet leidet. Oft bestand eine direkte scharfe Abgrenzung gegen das nicht bestrahlte Gebiet. Nach ca. 10 Tagen glichen sich diese Unterschiede meist wieder aus.

POHLE (1933) bestrahlte 24 - 48 Stunden nach einer Hautinzision und beobachtete eine verzögerte Wundheilung, die am häufigsten bei Tieren gefunden wurde, die 24 Stunden nach der Operation bestrahlt worden waren. Histologisch wurde dies 3 - 4 Tage nach dem Schnitt deutlich, am ausgeprägtesten 7 - 8 Tage nach der Inzision. Die Bestrahlung schien weniger Effekt auf die Epithelisierung als auf das subcutane Gewebe zu haben.

NATHANSON (1934) studierte den Effekt der Bestrahlung auf die Heilung von Inzisionswunden bei Hunden und verwendete die histologischen Befunde als Kriterien der Heilung. Er beobachtete eine beschleunigte Heilung nach geringen Dosen (50 - 100 R) und Verzögerung nach hohen Dosen (1000 R), wenn die Bestrahlung unmittelbar nach der Inzision gesetzt worden war. Alle Strahlendosen bewirkten Wund-

verzögerung, wenn sie 24 Stunden nach der Wundsetzung verabreicht wurden.
Das Ausmaß der Verzögerung variierte mit der Dosis.

Der hemmende Einfluß ionisierender Strahlen auf die Wundheilungsvorgänge ist also durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen von HABERLAND (1923), POHLE, RITCHIE und WRIGHT (1931), LAWRENCE, NICKSON und WARSHAW (1935), NICKSON, RACHWALSKY und TYREE (1935), R. SCHMID (1959), WALTER und SLOME (1960) u. a. nachgewiesen worden, wobei sich die Wirkung mit steigender Strahlendosis verstärkt. FUKASE (1930), NATHANSON (1934), DOBBS (1939), HILL (1955), BARON und VIETEN (1958), stellten dagegen eine fördernde Wirkung geringer Strahlendosen auf die Wundheilung fest. Diese Befunde konnten jedoch von POHLE und Mitarbeiter (1949) nicht bestätigt werden.

IV. Histologische Befunde

1) Bindegewebe

Nach Bestrahlung von Wunden ist von RITCHIE (1933), POHLE (1933) und SCHÜLE (1965) verzögertes Einsprossen von Kapillaren, Trägheit des Fibroblasten-Wachstums, Anwesenheit von Riesen-Fibroblasten und Persistieren eines Fibrin-Netzwerkes über verschiedene Zeitabschnitte gefunden worden.

LACASSAGNE (1956) zeigte, daß schon 30 Minuten nach einer massiven Bestrahlung die proliferative Tätigkeit der Basalzellschicht völlig aufhört.

Nach SCHMID (1959) sind in der Regel histologische Veränderungen am 8. post-operativen Tag zu finden. Die nachbestrahlten Tiere waren im Operationsgebiet zellreicher, die vorbestrahlten zellärmer als die Kontrolltiere. Am 20. post Op-Tag sind die Veränderungen wenig augenfällig mit geringeren Unterschieden zu den Kontrolltieren.

Eine Verzögerung der Wundheilung bei allen Bestrahlungsarten wird histologisch wie folgt begründet:

- a) Auftreten von Riesenzellen und degenerativen Zellformen , die in den Heilungsprozeß nicht mehr eingreifen vermögen, als Folge einer direkten Störung des Teilungsmechanismus der proliferierenden Zellen (nach der Bestrahlung).
- b) Hemmung der Proliferation des umgebenden Gewebes.
- c) Veränderungen des Kollagens in qualitativer Hinsicht.
- d) Auseinanderdrängen der kollagenen Fasern durch ein massives Gewebsödem.
- e) Ausbildung großer Serome.

2. Gefäße

RAJEWSKY (1959) beschrieb die Pathohistologie des Röntgenulkus. Dabei erstreckt sich die vacuolisierende Degeneration auf entsprechende morphologische Elemente von Arterien und Venen in annähernd gleichem Maß. Quantitativ ist die Mehrzahl der Gefäße im Querschnitt eines Ulkus in genannten Sinn betroffen. Als Ursache wird heute eine primäre Endothelschädigung angenommen.

VAN DEN BRENK (1959) stellte fest, daß nach einmaliger Bestrahlung mit Dosen unter 1500 - 2000 R keine Behinderung der Regeneration erfolgt, sofortige Behinderung der Regeneration tritt aber bei Dosen über 2000 R ein. Bei Dosen von 300 - 1500 R war die Ausbildung der Kapillarsprossen oft verändert oder stark verzögert. Über 1500 R kam es zu Destruktionen, besonders bei den neu gebildeten Kapillaren.

BIRKNER (1961) fand Unterhautfibrosen nach Telekobalt-Therapie. Prädilektionsstellen waren u. a. Hals- und Submentalregion. Die meisten Autoren bringen die Unterhautfibrosen vor allem mit einer Schädigung von Blut- und Lymphgefäßen in Zusammenhang.

Dies konnte durch histologische Untersuchungen von PETERSEN und HELLMANN (1920), sowie HOFFMANN und SCHREUS (1924) bestätigt werden. Sie fanden außerdem erhebliche Schädigungen der Kapillarenendothelien, Erweiterungen der Lymphspalten, Hyperplasie der Arterienwände sowie Schwund der elastischen und Wucherung der kollagenen Bindegewebsfasern.

C. EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Wie in der Literaturübersicht dargestellt, kann es bei der Kombination einer Strahlenbehandlung mit einem operativen Eingriff zu verschiedenartigen Störungen des bestrahlten Bereiches kommen. Zur Prüfung haben wir beim Kaninchen am Hals vom Kieferwinkel bis zur Clavicula verschiedene operative Eingriffe durchgeführt und die Auswirkungen von Röntgenstrahlen verschiedener Dosen auf die Wundheilungsmöglichkeiten des operierten Gebietes und seiner Umgebung untersucht.

I. Fragestellung

- 1) Tritt nach Änderung der Schnittführung im Halsbereich bei konstanter Strahlenbelastung eine veränderte Strahlenreaktion auf?

- 2) Tritt nach Erweiterung des operativen Eingriffs im Halsbereich bei konstanter Strahlenbelastung eine veränderte Strahlenreaktion auf?

II. Methodik

An 31 jungen Kaninchen wurden verschiedene operative Eingriffe am Hals mit anschließender Röntgenbestrahlung in Dosen von 1000 R, 2000 R, 2500 R, 3000 R, 4000 R und 5000 R Oberflächendosis durchgeführt.

Vier Tiere dienten als Kontrolle. In bestimmten Zeitabständen erfolgte die Tötung der Tiere durch Genickschlag.

a) Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden gesunde, ca. 12 bis 15 Wochen alte Kaninchen mit einem Gewicht von 1500 bis 3000 g verwendet. Die Tierhaltung erfolgte in Einzelkäfigen mit selbsttätiger Reinigung. Die Umgebungstemperatur war auf etwa 20 ° C eingestellt. Futter und Wasser konnten die Tiere nach Bedarf zu sich nehmen. Als Trockenfutter wurde Altromin-Mischfutter verabreicht.

Zusammensetzung:	Rohprotein	20,00
	Rohfaser	12,65
	Asche	7,48
	N-freie Extraktstoffe	48,02

b) Narkose

Die Kaninchen wurden zuerst gewogen und dann folgte die Narkose mit Nembutal intraperitoneal in einer Dosierung von 0,8 bis 1 ml/kg. Anschließend erfolgte die Operation in Narkose. Die gleiche Narkose führten wir auch zur Bestrahlung durch.

c) Operations-Vorbereitungen

Bei den verschiedenen Gruppen der Tiere wurde abwechselnd die rechte und linke Halsseite operiert. Nachdem die Narkose eingesetzt hatte, wurde das Operationsfeld im Rasurverfahren sorgfältig enthaart, wobei wir darauf achteten, daß keine Schnittwunden entstanden.

Das Tier wurde dann mit Heftpflaster auf dem Operationstisch fixiert, das Operationsgebiet mit Dibromol abgewaschen, zusätzlich lokal mit Xylestesin injiziert und aseptisch abgedeckt.

d) Bestrahlung

Jeweils am dritten postoperativen Tag haben wir die durch verschiedene operative Eingriffe vorbehandelten Tiergruppen mit 2500 R oder 5000 R Oberflächendosis unter den Bedingungen der Halbtiefentherapie bestrahlt, während ein Kontrolltier ohne Bestrahlung blieb. Die narkotisierten Tiere wurden auf einem montierten Drehtisch mit Heftpflaster fixiert, um Bewegungen während der Bestrahlung und damit Verschiebungen des Bestrahlungsfeldes zu vermeiden. Während der Bestrahlungszeit standen die Tiere unter ständiger Beobachtungen. Der Kieferwinkel bzw. das Sternum wurden abgetastet und durch einen Farbfleck markiert; anschließend erfolgte die Einstellung des Glastubus direkt über der Operationswunde. Bestrahlt wurde mit einem Siemens-Dermopan-Gerät unter Anwendung der Stufe II:

120 kV + 20 m Amp. und 2 mm Al. Gesamtfilterung

Der Glastubus hat einen kreisförmigen Felddurchmesser von 40 mm, der Fokus-Haut-Abstand (FHA) beträgt 26 cm.

Dabei ergibt sich eine Bestrahlungsdauer für

2500 R Oberflächendosis 8 Min. 46 Sek.

5000 R Oberflächendosis 17 Min. 32 Sek.

Dosistabelle Stabilipan III

Halbtiefentherapie

120 kV, 20 mA, 2 mm Al. Gesamtfilterung Stufe II

3,5 mm Al HWS mit Kompressionstubus - R₀-Wert 62,5 R/min.

3,1 mm Al HWS mit Glastubus - R₀-Wert 63 R/min.

a) Bestrahlung mit Kompressionstubus

40 cm FHA OD = 122 R/min

GHWT bei 80 cm² Feldgröße = 3,5 vm

50 R	80 R	100 R	150 R	200 R	250 R	300 R	400 R	500 R
24"	40"	48"	1'12"	1'36"	2'02"	2'24"	3'12"	4'04"

b/ Bestrahlung mit Glastubus

GHWT bei 20 cm² Feldgröße = 2,5 cm

26 cm FHA OD = 270,0 R/min.

Feld 4 cm Ø

50 R	80 R	100 R	150 R	200 R	250 R	300 R	400 R	500 R
11"	18"	22"	34"	44"	55"	1'06"	1'28"	1'50"

entnommen der Gebrauchsanweisung der Fa. Siemens-Reiniger

Die Bestrahlung wurde als Einzeitbestrahlung durchgeführt, da die im Gegensatz zur fraktionierten Bestrahlung höhere Strahlenbelastung Unterschiede der Gewebreaktion nach den verschiedenen operativen Eingriffen erwarten ließ.

a) Versuchsanordnung Abb. 1

Zuerst wurde als Vorversuch an 7, ca. 3 kg schweren Kaninchen, nach geradem Hautschnitt von 6 cm Länge an der Halsseite mit einer jeweils um 1000 R steigenden Strahlendosis die Gewebstoleranz bestimmt.

Den Hauptversuch haben wir nach den verschiedenen Eingriffen in 4 Gruppen geteilt, die jeweils nach 72 postoperativen Stunden mit 2500 R oder 5000 R Oberflächendosis und unter den Bedingungen der Halbtiefentherapie bestrahlt wurden, während ein Kontrolltier ohne Bestrahlung blieb.

Gruppe I

Bei der Gruppe I führten wir bei 4 Kaninchen einen geraden Hautschnitt von etwa 6 cm Länge und 2 cm tiefer Unterminierung der Haut zu jeder Seite durch, der an der Halsseite vom Kieferwinkel bis zum Sternum verlief.

Zum Wundverschluß benutzten wir Flexafil-Seiten-Fäden 4/0 Pfrimmer. Die anschließende Desinfektion des operierten Gebietes nahmen wir mit Tego-Spray vor.

Das angeführte Vorgehen gilt auch für alle weiteren Versuchsgruppen. Die Tiere 1 und 2 der ersten Versuchsgruppe erhielten anschließend 2500 R, Tiere 3 und 4 5000 R.

Gruppe II Abb. 2

Bei dieser Gruppe legten wir den doppelten Türflügelschnitt an der Halsseite in Form eines liegenden großen H mit ebenfalls 2 cm tiefer seitlicher Abpräparierung der Haut.

Der mittlere Schenkel hatte eine Länge von 2 cm, die beiden queren, nach außen hin leicht konkaven, maßen 3 cm, so daß die gesamte Schnittführung in das Bestrahlungsfeld des Tubus von 4 cm Durchmesser einbezogen war.

Tier 7 und 8 dieser Gruppe bekamen 2500 R, Tier 9 und 10 5000 R.

Gruppe III

Hier legten wir ebenfalls den doppelten Türflügelschnitt wie bei Gruppe II, mit zusätzlicher Exzision des Platysmas im Bereich der Schnittführung.

Die Tiere 13 und 14 erhielten 2500 R, Tier 15 und 16 5000 R.

Gruppe IV Abb. 3

Bei dieser Gruppe führten wir den doppelten Türflügelschnitt wie bei Gruppe II mit Ausräumung der Halsweichteile im Sinne einer Neck dissection mit Platysma Exzision durch.

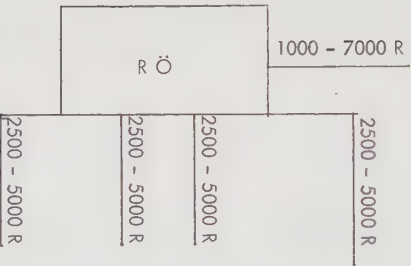
Nach Exzision des Platysma lagen bereits die A. Carotis, Trachea, N. Vagus, Gl. Thyreoidea und Os hyoides frei. Zur Neck dissection wurde dann zusätzlich noch der M. sternocleidomastoideus und nach dorsal gelegenes Fett exstirpiert.

Hier wie auch bei Gruppe III wurde die abgelöste Haut in der Tiefe durch Katgutnähte fixiert, um eine Hohlraumbildung zu vermeiden.

Die Tiere 19 und 20 bekamen jedes anschließend 2500 R, Tiere 21 und 22 5000 R.

VERSUCHSANORDNUNG

Vorversuch
(Gewebstoleranz)



72 St. post. Op.

Gruppen

I) Gerader Hautschnitt
mit Unterminierung

Kaninchenhals

II) I-förmiger Hautschnitt
mit Unterminierung

III) I-förmiger Hautschnitt
mit Platysmaexc

IV) I-förmiger Hautschnitt
mit Neck dissect

Ergebnisse

A. Makroskopische

Befunde
Erythem
Ulklus
Narbe
Entnaarung

B. Mikroskopische Befunde

Abb. 1

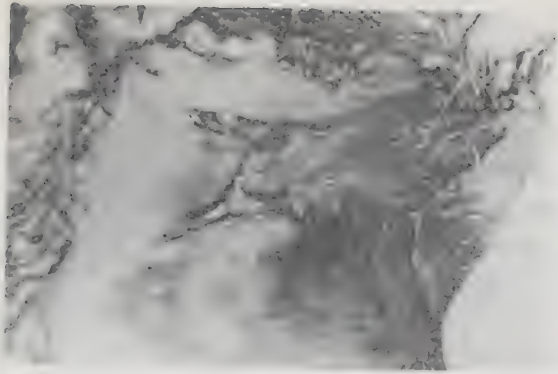


Abb. 2 Kaninchen aus der Gruppe II.

Doppelter Türflügelschnitt an der rechten Halsseite.

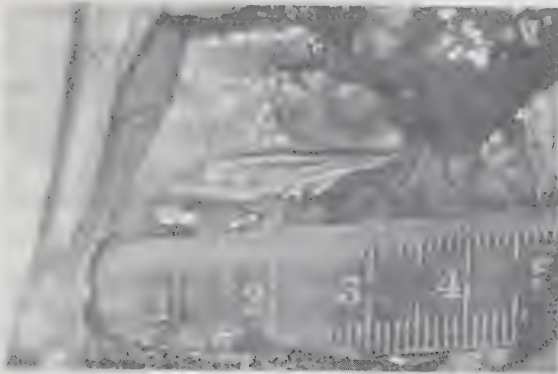


Abb. 3 Tier aus der Gruppe IV.

Ausgedehnter Eingriff im Sinne einer Neck dissection mit Platysma-Exzision.

Die A. carotis und der N. vagus sind sichtbar.

III. Ergebnisse

a) Makroskopische Befunde. Abb. 4

Bis 15 Tage nach der Bestrahlung wurden die Tiere täglich beobachtet, untersucht und die Befunde notiert, anschließend nur noch jeden zweiten Tag bis zum Abschluß von drei Monaten. Dabei konnten in fast allen Fällen Veränderungen im Operations- bzw. Bestrahlungsgebiet, wie vorübergehendes Erythem, Epithelläsion, Ulkus, Narbe, Hautatrophie und Enthaarung registriert werden.

Gruppe I. (Gerader Hautschnitt mit Unterminierung der Haut, Tier 1 und 2 Bestrahlung 2500 R, Tier 3 und 4 mit 5000 R.)

Bei Tier 1 (2500 R) trat 4 Tage nach der Bestrahlung eine leichte Rötung ein.

Vom 6. bis 19. Tag bestand eine oberflächliche Epithelläsion. Tier 2 (2500 R) und 3 (5000 R) zeigten normalen Heilungsverlauf.

Tier 4 (5000 R) wies 6 Tage nach der Bestrahlung eine starke Rötung und vom 13. bis 28. Tag eine oberflächliche Epithelläsion auf. Als nächstes kam es zur Spiegelung der Wundoberfläche und am 30. Tag zu einer kleinen Ulzeration, die mit der Zeit zunahm, Wallnußgröße erreichte und von blutig-eitriger Beschaffenheit war. Das Ulkus bildete sich am 51. Tag zurück. Die Ulkusränder wurden hart, straff und erhoben sich ca. 1 cm über das Niveau der Hautoberfläche.

Nach völliger Abheilung des Ulkus waren die Haut atropisch, die Operationsnarbe deutlich tastbar und das gesamte Bestrahlungsgebiet gegenüber der Unterlage gut verschieblich. Unmittelbar danach folgte die Enthaarung der ganzen Halseite.

Gruppe II. (Doppelter Türflügelschnitt, Tiere 7 und 8 Bestrahlung mit 2500 R, Tiere 9 und 10 mit 5000 R). Tier 7 (2500 R) zeigte keine Störungen bei der Wundheilung.

Bei Tier 8 (2500 R) beobachteten wir 4 Tage nach der Bestrahlung eine leichte Rötung und am 6. Tag erschien ein kleines Ulkus von 1,0 cm Höhe und 0,5 cm Breite. Das blutige scharf begrenzte Ulkus nahm zu und am 12. Tag erreichte es sein größtes Ausmaß, das etwa der Fläche eines 1,-- DM-Stückes entsprach. Danach beobachteten wir eine Krustenbildung. Völlige Heilung erfolgte am 17. Tag.

Tier 9 (5000 R) zeigte ähnliche Verhältnisse:

Eine deutlich starke Hyperämie trat 3 Tage nach der Bestrahlung auf, die am 7. Tag von einer Epithelläsion mit reichlichem Serumaustritt und Schuppung abgelöst wurde. Das unscharf begrenzte Ulkus erschien am 20. Tag, wies eine Größe von 3,1 cm, 3,0 cm Breite auf und nahm bis zur Heilung nur gering an Größe zu. Zur Heilung kam es am 39. Tag.

Bei Tier 10 (5000 R) bestand vom 28. bis 40. Tag eine oberflächliche Epithelläsion mit anfänglich starker Hyperämie und Serumaustritt. Später fiel uns die nässende Hartfläche auf.

Gruppe III. (Doppelter Türflügelschnitt mit Platysma Exzision, Tier 13 und 14 Bestrahlung mit 2500 R. Tier 15 und 16 mit 5000 R).

Bei dieser Serie stellten wir bei allen vier Tieren Ulzerationen fest. Die Befunde der Tiere 13 und 14 (2500 R) zeigten keine wesentlichen Unterschiede.

Zur Ulzeration kam es bei Tier 13 am 25. Tag. Das Ulkus war von harter Konsistenz, gut verschiebbar und ca. daumenfingernagelgroß. Die Heilung erfolgte am 34. Tag. Am 18. Tag entwickelte sich bei Tier 14 eine Ulzeration, die bis zum 77. Tag nachweisbar blieb. Das blutig-eitrige Ulkus wies eine maximale Ausdehnung von 1,1 cm Höhe und 0,6 cm Breite auf.

Bei Tier 15 (5000 R) bestand vom 20. bis zum 24. Tag ein Ulkus, das zuerst halbmondförmig war, dann aber eine runde Form in der Größe eines 1,--DM-Stückes annahm. Dabei trat eine glänzende Geschwüroberfläche in Erscheinung.

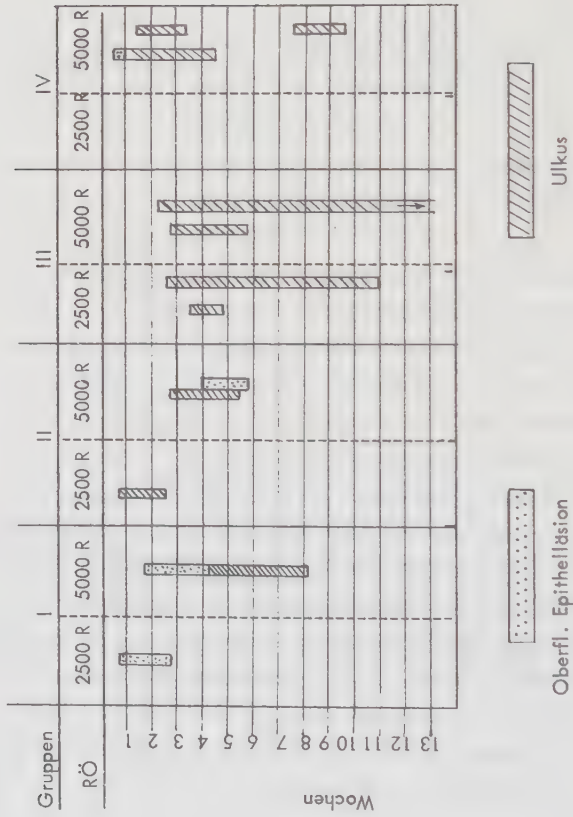
Tier 16 (5000 R) wies vom 16. bis über den 90. Tag hinaus eine Ulzeration auf. Das unscharf begrenzte Ulkus erschien am 16. Tag, nahm langsam an Größe zu und erreichte am 28. Tag mit 2,8 x 1,5 cm seine maximale Ausdehnung. Dannach kam es zu ersten Heilungsvorgängen. Bevor das Ulkus jedoch völlig abheilen konnte, nahm es wieder am 67. Tag an Größe zu und erreichte eine Höhe von 2,0 cm und eine Breite von 1,0 cm. Abb. 5

Gruppe IV. Doppelter Türflügelschnitt mit Neck dissection, Tiere 19 und 20 2500 R, Tiere 21 und 22 5000 R).

Die Tiere 19 und 20 (2500 R) zeigten keine Störungen bei der Heilung.

Bei Tier 21 (5000 R) bemerkten wir vom 4. bis 6. Tag eine oberflächliche

Lokale Befunde nach Operation mit Nachbestrahlung
am Kaninchenhals.



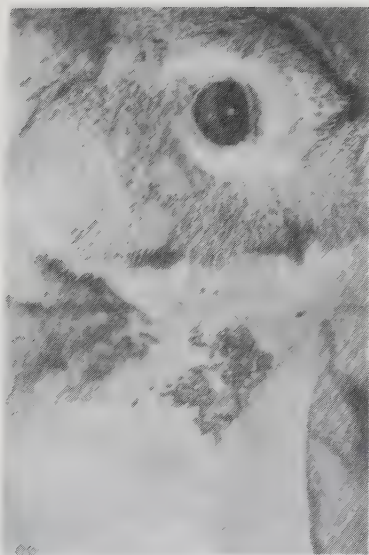


Abb. 5 Tier 16 aus der Gruppe III.

(Doppelter Türflügelschnitt mit Patysma-Exzision und
anschließender Bestrahlung mit 5000 R)

Unscharf begrenztes Ulkus. Maximale Ausdehnung am 28. Tag
nach der Bestrahlung.

Epithelläsion und vom 7. bis 30. Tag eine gelbliche, blutige ca. 2,--DM-große Geschwürsbildung.

Tier 22 (5000 R) wies vom 10. bis 23. Tag und erneut vom 54. bis 66. Tag eine Ulzeration auf, die ihren Ursprung an der Kreuzungsstelle der Operationsschnitte nahm.

b) Mikroskopische Befunde

Aus jeder Gruppe wurde am 9. postoperativen Tag ein Tier mit 5000 R Strahlenbelastung und ein Kontrolltier getötet, das Operationsgebiet einschließlich des umgebenden Gewebes herauspräpariert und in Formalin fixiert.

Nach Durchlaufen einer Alkoholreihe betteten wir die Gewebstücke in Paraffin mit 20%igem Stearinzusatz ein. Die Schnitte wurden dann mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt.

Zu diesem Zeitpunkt etwa, also am 9. postoperativen Tag, sind nach POHLE und RITCHIE (1933), sowie nach R. SCHMID (1959) die meisten histologischen Veränderungen zu erwarten.

Am 9. postoperativen Tag bzw. am 6. Tag nach der Bestrahlung mit 5000 R, zeigten sich im Vergleich zu den Kontrolltieren und als Strahlenfolge im Wundgebiet verzögerte Epithelisierung der Hautwunden und allgemeine Verdünnung der Epithelschicht. Abb. 6 + 7.

Im Granulationsgewebe, das nach allen vier Modifikationen des Eingriffes annähernd gleich ausgebildet ist, liegen pathologische Fibroblastenformen mit Schwellung, atypischer Form oder Pyknose vor. Abb. 8 + 9.

An den Kapillaren beobachteten wir z.T. Veränderungen mit Wandverdickung sowie mit Quellung oder Mehrkernigkeit der Endothelien. Im Bindegewebe ist eine Verquellung der kollagenen Fasern zu erkennen. Abb. 10 + 11.

Mit gleicher Strahlenbelastung sind zwischen den vier Eingriffen Unterschiede im Umfang der aufgetretenen Gewebsödeme zu beobachten. Nach geradem Hautschnitt und doppeltem Türflügelschnitt kommt es nur zu einer relativ geringen Ödembildung.

Dagegen findet sich bei den beiden schwerwiegenden Eingriffen mit Platysma-Exzision oder Neck dissection ein ausgeprägtes Ödem zwischen den Zellen und zwischen den kollagenen Fasern. Abb. 12.

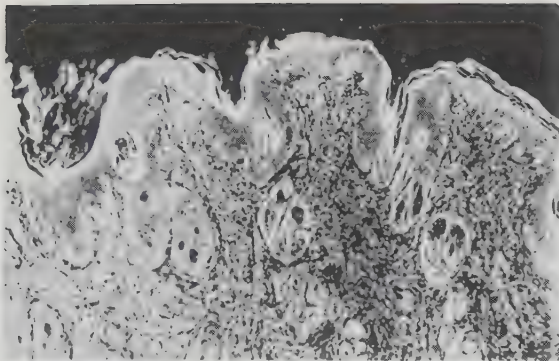


Abb. 6 Nicht bestrahltes Kontrolltier.

Normales Epithel, HE. Vergrößerung 50 : 1

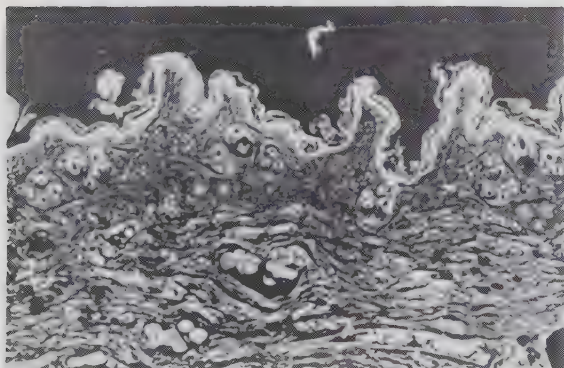


Abb. 7 Verdünnung des Epithels bei doppeltem Türflügelschnitt und

5000 R Bestrahlung, HE. Vergrößerung 50 : 1

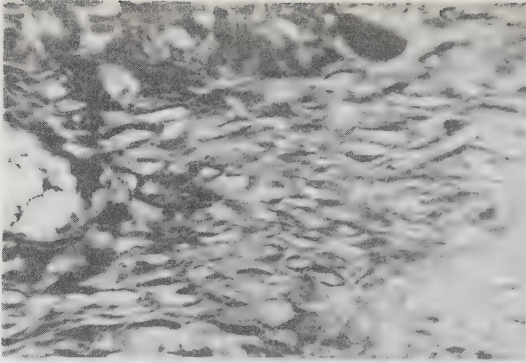


Abb. 8 Kontrolltier, normale Fibroblasten (9. postoper. Tag)
Vergrößerung 330 : 1 HE.

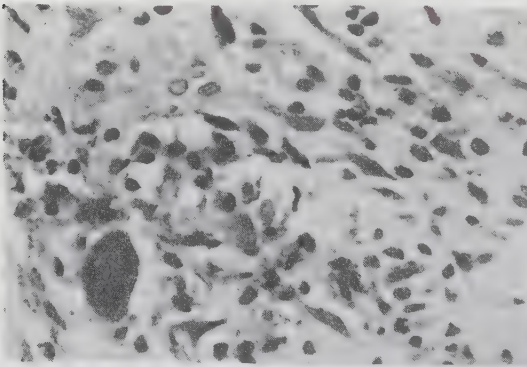


Abb. 9 Tier der Gruppe III mit Platysma-Exzision, 9. postoperativer Tag bzw.
6. Tag nach Bestrahlung mit 5000 R.
Im Granulationsgewebe als Bestrahlungsfolge deutliche Veränderungen der
Fibroblasten mit Kernschwellungen, Pyknosen und Ausbildung von Riesenzellen.
Vergr. 330 : 1 HE.

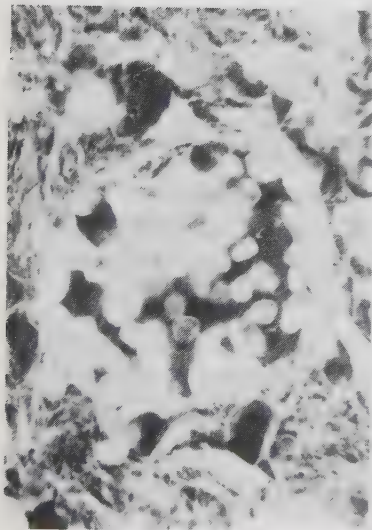


Abb. 10 Kontrolltier, normale Kapillare.
Vergr. 825 : 1 HE.

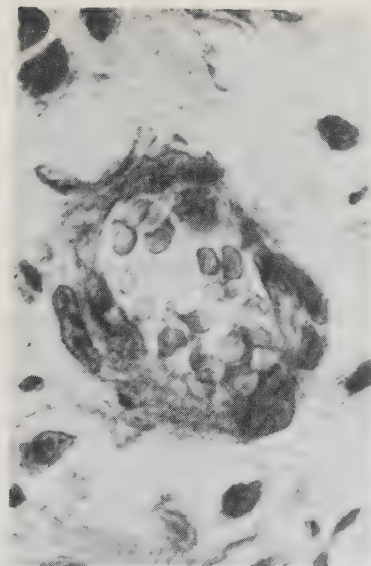
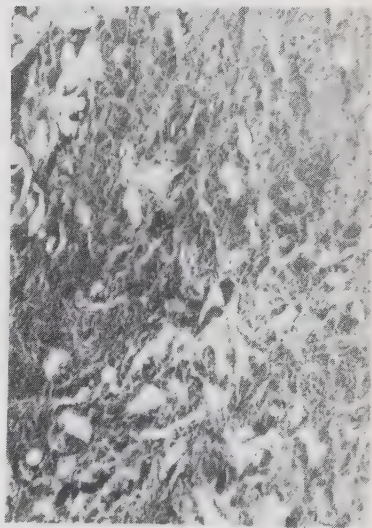


Abb. 11 Kapillare aus dem Granulationsgewebe.

Kaninchen aus Gruppe III mit Platysma-Exzision und
5000 R Bestrahlung, 9. postoperativer Tag.
Deutliche Bestrahlungsfolgen mit Wandverdickung und
Schwellung der Endothelien.
Vergr. 825 : 1 HE.

Abb. 12 Kaninchen aus Gruppe IV mit Neck dissection und
Bestrahlung mit 5000 R, 9. postoperativer Tag bzw.
6. Tag nach Bestrahlung.
Ausgeprägtes Ödem zwischen den Zellen und zwischen
den kollagenen Fasern.
Vergr. 330 : 1 HE.

D. DISKUSSION

a) Besprechung der Ergebnisse

Bei den vorliegenden Untersuchungen über die Schädigung durch verschieden hohe Strahlendosen und bei unterschiedlicher Schnittführung am Kaninchenhals, ergaben sich makroskopische und histologische Befunde, die weitgehend den Mitteilungen im Schrifttum entsprechen.

Im Bestrahlungsgebiet zeigten sich in fast allen Fällen vorübergehende Rötung, Epithelläsion, Ulkus, Atrophie der Haut und Enthaarung, (z. B. HABERLAND 1923, POHLE 1933 und SCHMID 1959).

Makroskopisch stellten wir fest, daß die Gewebsschäden bei gleicher Strahlenbelastung und einer Beobachtungszeit von etwa 3 Monaten in der Tiergruppe mit geradem Hautschnitt wesentlich geringer war, als bei der mit doppeltem Türflügelschnitt. Bei letzterem kommt es infolge der ungünstigeren Schnittführung und der damit verbundenen schlechteren Durchblutung zu den beobachteten Störungen, worauf auch SPIESSL (1964) in seinen Untersuchungen über die Schnittführung bei Neck dissection hingewiesen hat.

In einer anderen Gruppe wurde nach doppeltem Türflügelschnitt zusätzlich das Platysma entfernt. Die dabei auftretenden Gewebsschädigungen waren wesentlich stärker als ohne die Exzision der subkutanen Halsmuskelschicht. Dies erklärt sich damit, daß nach Entfernung des Platysma das für die Versorgung der Haut notwendige Gefäß-Bindegewebe der schädigenden Strahlung stärker ausgesetzt ist.

In der Gruppe IV kombinierten wir einen doppelten Türflügelschnitt mit Neck dissection. Es kam hierbei zu geringeren Strahlenschäden als in der Gruppe III. Gegenüber den Gruppen I und II waren sie jedoch deutlich stärker ausgeprägt. Daraus ist zu ersehen, daß beim Kaninchen die Wundheilungsstörungen nach operativem Eingriff mit Platysma-Exzision und anschließender Bestrahlung nicht wesentlich von denen nach Neck dissection abweichen.

Histologisch ist uns in unseren Präparaten nach schweren Operationen eine intensivere interstitielle Verquellung aufgefallen, als bei kleineren Eingriffen mit gleicher Strahlendosis von 5000 R. Dieses stärkere Ödem könnte dadurch erklärt werden, daß die zweifache Noxe

- a) große Operation und
- b) Bestrahlung zu heftigen Gewebsreaktionen und damit zu ausgeprägten Ödemen führen kann. Diese Ödeme sind von TANNENBERG und BAYER (1933) als Folge einer erhöhten Permeabilität der Gefäße nach Bestrahlung angesehen worden.

R. SCHMID (1959) fand nach Operationen mit anschließender Bestrahlung Abkapselungen von Seromen. Dieser Befund konnte von uns nicht bestätigt werden.

An allen unseren Fällen kam es durch Hemmung der proliferativen Tätigkeit der Basalzellschicht zur Verdünnung der Epithelschicht, was auch von LACASSAGNE und GRICOUROFF (1956) angegeben wurde. Diese durch ionisierende Strahlen bedingte Hemmung der Epithelisierung von Wundflächen ist auch von HABERLAND (1923) und bei Extraktionswunden von SCHÜLE (1965) festgestellt worden.

Wir finden in der Literatur zahlreiche Mitteilungen über die pathologischen Fibroplastenformen nach Röntgenbestrahlungen (z. B. POHLE und RITCHIE 1933, SCHMID 1959 und ZOLLINGER 1960).

Auch bei den vorliegenden Untersuchungen konnten wir entsprechende Befunde erheben.

Als Ursache der verzögerten und gestörten Heilung von Wunden nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen könnte das Zusammenspiel:

- 1.) Hemmung der Fibroblastenproliferation (z. B. RITCHIE 1933, BARON und VIETEN 1958, SCHÜLE 1965)
- 2.) Gefäßschädigung (z. B. PETERSEN und HELLMANN 1920, HOFFMANN und SCHREUS 1924, BLOOM 1948, VAN DEN BRENK 1956, ZOLLINGER 1960 u. a.) und

3.) verzögerte Neubildung von Kapillaren (z. B. LUBARSCH und WÄTJEN 1928, TAKAHASKI 1930, GRILLO und POTSAID 1961, SCHÜLE 1965 u. a.), angesehen werden.

RAJEWSKY und Mitarbeiter (1959) sehen eine primäre Schädigung des Endothels durch ionisierende Strahlen auch als Ursache des Strahlenulcus an.

Unter gleicher Strahlenbelastung kam es bei den großen Operationen mit Platysma-Exzision oder Neck dissection, die wir durchgeführt haben, zu einem wesentlich stärkerem Gewebsödem als bei den beiden anderen, einfacheren Eingriffen mit geradem Hautschnitt oder doppeltem Türflügelschnitt. Außerdem war im Bindegewebe Verquellung der kollagenen Fasern zu erkennen. Somit stimmen unsere Befunde mit früher veröffentlichten Angaben von z. B. PETERSEN und HELLMANN (1920), HOFFMANN sowie SCHREUS (1924) überein.

Neben verzögerter Epithelisierung der Hautwunden, neben allgemeiner Verdünnung der Epithelschicht und pathologischen Fibroblastenformen mit Schwellung oder Pyknose, stellten wir am 6. Tag nach der Bestrahlung mit 5000 R im Vergleich zu den Kontrolltieren auch Veränderungen der Kapillaren im Sinne von Wandverdickung und Quellung oder Mehrkernigkeit der Endothelien fest.

Aus zahlreichen im Schrifttum veröffentlichten Angaben wissen wir, daß derartige schwerwiegende Gewebsschäden durch alleinige Bestrahlung kaum auftreten können. Daher ist aus den vorliegenden Untersuchungen zu schließen, daß die beschriebenen Gewebsveränderungen durch die zusätzliche Operation bedingt sind. Besonders dürfte ihre Ursache in ungünstigerer Blutversorgung zu sehen sein, die wiederum durch Schnittführung, Unterminierung der Haut und Entfernung des in der Tiefe ernährenden Gefäßbindegewebes erfolgt.

b) Rückschlüsse von den Ergebnissen auf die Therapie

Überträgt man unsere tierexperimentellen Ergebnisse auf die Klinik, dann ist daraus abzuleiten, daß bei Kombination von Radikaloperationen mit anschließender Bestrahlung mit schnellen Elektronen im Hals-Kiefer-Bereich eine Reihe von Gesichtspunkten berücksichtigt werden müssen, wenn schwerwiegende Schädigungen vermieden werden sollen.

1.) Operative Voraussetzungen:

Besondere Beachtung sollte der Schnittführung zuteil werden, damit keine spitzen Hautwinkel entstehen. Diese haben eine mangelhafte Durchblutung und damit ungenügende Ernährung der Hautlappen zur Folge (SPIESSL 1964). Auch sollte dem Krankheitsbild entsprechend der Hautlappen beim Abpräparieren möglichst dick belassen werden, weil dadurch eine bessere Versorgung gewährleistet ist.

Ebenso wichtig ist eine gute Adaptation der unterminierten Haut in der Tiefe, denn dadurch ist eine bessere Ernährung zu erwarten.

Zum Ableiten des Wundsekretes, das nach Bestrahlungen gebildet wird, ist eine gute Saugdrainage wesentlich, was u. a. von SPIESSL (1964) herausgestellt wurde.

2.) Radiologische Voraussetzungen:

Wie aus unseren tierexperimentellen Untersuchungen zu ersehen ist, können je nach Umfang des operativen Eingriffes unerwünschte Strahlenreaktionen auftreten. Bei der postoperativen Bestrahlung sollten daher die Frühzeichen einer radiogenen Hautschädigung, wie z. B. Rötung und nässende Epithelläsionen sehr beachtet werden. Beim Erscheinen dieser Veränderungen darf die Bestrahlung nicht fortgesetzt werden.

Falls eine präoperative Bestrahlung durchgeführt worden ist, muß bei einer postoperativen Bestrahlung der Zeitfaktor berücksichtigt werden.

Wenn unmittelbar nach dem operativen Eingriff erneut bestrahlt werden muß,

so wirkt die Noxe auf die schon durch die Vorbestrahlung verzögerte Wundheilung ein. Dabei wird insbesondere die Ausbildung des Granulationsgewebes und die Kapillarsprossung noch weiter gehemmt.

Demzufolge wäre es aus Gründen der Wundheilung zweckmäßig, die Nachbestrahlung nach präoperativer Bestrahlung erst 3 Wochen post operationem zu beginnen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der Literaturübersicht werden die Gefahren von Gewebsschäden nach kombinierter chirurgisch-radiologischer Therapie im Halsbereich anhand zahlreicher experimenteller und klinischer Untersuchungen aufgezeigt.

Bei den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen, die an 12 - 15 Wochen alte Kaninchen durchgeführt wurden, werden Gewebsschädigungen nach verschieden schweren Eingriffen am Hals und postoperativer Bestrahlung mit Herddosen von 2500 R und 5000 R mitgeteilt.

Bei gleicher Strahlendosis kommt es nach ungünstigerer Schnittführung (z. B. Türflügelschnitt) und ausgedehnterem Eingriff (z. B. Neck dissection) zu stärkeren Hautschädigungen.

Histologisch zeigt sich als Folge der postoperativen Bestrahlung, neben pathologischen Fibroblastenformen, Hemmung der Epithelisierung und Veränderungen der Kapillaren mit Quellung oder Mehrkernigkeit der Endothelien, bei den ausgedehnten Eingriffen ein stärkeres Gewebsödem als bei den einfachen Operationen.

Die Befunde werden in der Diskussion einer kritischen Betrachtung unterzogen und ihre Bedeutung für die Klinik der Strahlentherapie herausgestellt.

F. SCHRIFTTUM

- BARON, H. und H. VIETEN: Über die Beeinflussung von Heilungsvorgängen durch Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 106, 354 (1958)
- BARTH, G. KATRAKIS, G. und WACHSMANN, F.: Vergleiche der Reaktion von Kaninchenhaut bei fraktionierter Bestrahlung mit 60 KV-Röntgenstrahlung und 5 MeV-Elektronen.
Strahlentherapie 92, 644 (1953)
- BIRKNER, R. und B. HOFFMANN: Unterhautinduration nach Telekobalttherapie.
Strahlentherapie 116, 463 (1961)
- BLOOM, W.: Histopathology of irradiation from external and internal sources.
New York-Toronto-London 1948
- COLEMAN, C. C. and HOOPES, J. E.: The treatment of radionecrosis with persistent cancer of the head and neck.
J. Surg. 106, 716 (1963)
- FLETCHER, G. H., P. M. CHAU und L. M. FULLER: Comparison of the results of orthovoltage therapy versus supervoltage therapy in the treatment of oropharynx cancers.
IX. Internat. Congr. Radiol. 1959, S. 639
- FUKASE, S.: Über die Beeinflussung der traumatischen Entzündung durch Röntgenstrahlen.
Virchows Arch. Path. Anat. Physiol. 273, 794 (1929)

GAUWERKY, F.:

Strahlentherapeutische Technik und Taktik
im Bereich des Gesichts, der Mundhöhle
und des Halses.
Fortschritte der Kiefer-Ges.-Chir. 7, 50 (1962)

GREGL, A.:

Indikationen einer kombinierten chirurgisch strahlentherapeutischen Behandlung und deren Komplikationen bei bösartigen Geschwülsten der Mundhöhle und des Nasen-Rachen-Raumes.
IX. Internat. Congr. Radiol. 1959, S. 790

GRILLO, H. C. und M.S.POTSAID:

Studies in wound healing: Retardation and contraction by lokal X-irradiation and observations relating to the origin of fibroblasts in repair.
Ann. Surg. 154, 741 (1961)

HABERLAND, H. F. O.:

Epithelisierungsversuche mit Röntgenstrahlen.
Klin. Wschr. 2, 353 (1923)

HOFFMANN, E. und H. TH. SCHREUS:

Über eine teilweise sklerodermieähnliche Spätschädigung nach Röntgentiefenbestrahlung und den Erfolg der Sympathektomie.
Strahlentherapie 16, 381 (1924)

LACASSAGNE, A. und G. GRICOUROFF: Action des radiations ionisantes sur l'organisme.
Paris 1956

LAWRENCE, W., J. J. NICKSON
und L. M. WARSHAW:

Roentgen rays and wound healing.
Surgery 33, 376 (1953)

- LEUCUTIA, T.: Late reactions following supervoltage radiation therapy.
J. Roentgenol. 82, 721 (1959)
- LUBARSCH, O. und J. WÄTJEN: Allgemeine und spezielle Histologie der Strahlenentwicklung.
LAZARUS' Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde.
Bd. I, S. 304, München 1928
- MAC COMB, W.: Necrosis in treatment of intraoral cancer by radiation therapy.
J. Roentgenol. 87, 431 (1962)
- MERWIN, R. M. und E. L. HILL: Effect of local roentgen irradiation on the formation of new capillaries after injury.
J. National Cancer Institute 15, 1031 (1955)
- NATHANSON, I. T.: The effect of the gamma-ray of radium on wound healing.
Surg. Gynec. Obstet. 59, 62 (1934)
- NICKSON, J. J., W. LAWRENCE, J. RACHWALSKY und E. TYREE: Roentgen rays and wound healing.
Surgery 34, 859 (1953)
- OBERHEUSER, F., G. SCHUBERT, K. SCHUCHARDT und B. SPIESSL: Die Elektronentherapie bösartigen Tumoren des Mund- und Kieferbereiches.
Strahlentherapie 112, 17 (1960)
- PETERSEN, O. H. und J. HELLMANN: Über Röntgen-Spätbeschädigungen der Haut und ihre Ursachen.
Strahlentherapie 11, 474 (1920)

- POHILT, W.:
Physikalische Gesichtspunkte bei der
Anwendung verschiedener Strahlenarten
und Analitäten in der Krankenbehandlung.
Fortschritte der Kiefer-Ges-Chir. 7, 3 (1962)
- POHLE, E.A., G. RITCHIE und
C. S. WRIGHT:
Studies of the effect of roentgen rays
on the healing of wounds: I. The behavior
of Skin wounds in rats unter Pre - or
postoperative irradiation.
Radiology 16, 445 (1931)
- POHLE, E. A., G.RITCHIE und
W.W. MOIR:
Studies of the effect of roentgen rays
on healing of wounds: III Histological
changes in skin wounds in rats following
postoperative irradiation with very small
and moderate doses.
Radiology 52, 707 (1949)
- POHLE, E. A. und G.RITCHIE:
Studies of the effect of roentgen rays on
the healing of wounds: I. Histological
changes in skin wounds in rats following
postoperative irradiation.
Radiology 20, 102 (1933)
- POHLE, E. A. und G.RITCHIE:
Studies of the effect of roentgen rays on
the healing of wounds.
Radiology 20, 102 (1933)
- RAJEWSKY, B. H. HOBITZ und
D. HARDER:
Biologische Grundlagen der Röntgentherapie
J. JADASSOHN: Handbuch der Haut- und
Geschlechtskrankheiten, Bd. V/2,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959

- RITCHIE, G.: Effect of roentgen irradiation on the healing of wounds.
Arch. Path. 16, 839 (1933)
- SARASIN, R.: Les complications de la télécobalthérapie.
Radiol. clin. (Basel) 29, 346 (1960)
- SCHMID, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenvor- und Nachbestrahlung auf die Wundheilung.
Strahlentherapie 109, 609 (1959)
- SCHÜLE, H.: Zur Ätiologie und Pathogenese des Osteoradionekrose nach Zahnextraktion im strahlengeschädigten Gewebe.
Dtsch. zahnärztl. Z. 20, 647 (1965)
- SPIESSL, B.: Komplikationen nach radikaler Ausräumung der Lymphknoten des seitlichen Halsgebietes.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilk. 36, 263 (1961)
Möglichkeiten der Schnittführung zur en-bloc-resektion von fortgeschrittenen, regionär metastasierenden Tumoren der Mundhöhle und des Gesichtes.
Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilk. 43, 190 (1964)
- TAKAHASKI, T.: The action of radium upon the formation of blood capillaries and connective tissue.
Brit. med. J. 1930/1 439

TANNENBERG, J. und L. BAYER:

Der Heilungsvorgang von entzündlichen
Veränderungen unter dem Einfluß von
Röntgenstrahlen.

Strahlentherapie 47, 408 (1933)

TUXANO, L. BIAGINI, G.,
BOMPIANI, C. und P. G. PALEANI-
VETTORI:

Radiologische, dosimetrische und klinische
Grundlagen der Therapie mit schnellen
Elektronen eines 15-MeV-Betatröns.

Strahlentherapie 109, 489 (1959)

VAN DEN BRENK, H. A. S.:

Effects of ionizing radiations on the growth
of mammalian repair blastema (in vivo).

Progress in Radiobiol. 4, 386 (1956)

The effect of ionizing radiations on capillary
sprouting and vascular remodelling in the
regeneration repair blastema observed in
the rabbit ear chamber.

J. Roentgenol. 81, 859 (1959)

WALTER, J. B. und D. SLOME:

Effect of S-beta aminoethylthionium
bromide hydrobromide on x-ray damage to
guinea pig skin.

Nature 186, 177 (1960)

ZOLLINGER, H. U.:

Radiohistologie und Radio-Histopathologie.
Hbch. Allg. Pathologie 10/1, 127 (1960)

Abkürzungen nach World Medical Peri-
odicals 1961

Lebenslauf

Am 21. April 1940 wurde ich, Wasilis Kostopulos, als erster Sohn des Rechtsanwaltes Georg Kostopulos und seiner Ehefrau Maria, geb. Adamandidou, in Athen geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Saloniki von 1946 - 1952 und später das Knabengymnasium in Kawala, bis zur Erlangung des Reifezeugnisses im September 1959.

Zum Studium der Zahnmedizin ging ich nach Erlangen, wo ich zwei Semester lang einen Kursus für die deutsche Sprache machte.

Ich absolvierte das gesamte Zahnmedizinische Studium an der Universität Erlangen-Nürnberg. Mein Physikum legte ich am 11. Nov. 1964 und das Staatsexamen am 20. Okt. 1967 ab.

Unmittelbar danach, bis April 1968, nahm ich eine Assistentenstelle in der Schweiz an.

Von April 1968 bis Ende Dezember des gleichen Jahres war ich als Wissenschaftlicher Assistent in der Konservierenden Abteilung der Universitäts-Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkranke, Erlangen-Nürnberg tätig.

Ich beabsichtige an der Kieferorthopädischen Abteilung der gleichen Klinik meine Fachausbildung fortzusetzen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
